

学校编码: 10384
学号: B200125022

分类号_____密级_____
UDC _____

厦 门 大 学
博 士 学 位 论 文

有机双过氧钒化合物的合成及其
与小分子相互作用研究

Syntheses of Organic Diperoxovanadates and
Interactions with Small Molecules

于 贤 勇

指导教师姓名: 陈 忠 教授

吴钦义 教授

专 业 名 称: 物 理 化 学

论文提交日期: 2004 年 11 月

论文答辩时间: 2004 年 12 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2004 年 11 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

2004 年 11 月 20 日

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
第一章 绪论.....	1
1.1 钒化合物的水溶液化学和生物效应.....	1
1.2 过氧钒化合物与小分子的相互作用.....	10
1.3 本论文工作的立题思路.....	21
参考文献	23
第二章 双过氧钒化合物的合成及其与组氨酸类化合物相互作用研究...31	
2.1 双过氧钒化合物的合成及其与组氨酸类化合物相互作用的 NMR 研究.....	31
2.2 双过氧钒化合物与组氨酸类化合物相互作用的理论研究.....	43
2.3 双过氧钒化合物与组氨酸类化合物相互作用的 ESI-MS 研究及理论解释...46	
2.4 本章小结.....	54
参考文献.....	55
第三章 双过氧钒化合物与吡啶衍生物、皮考啉衍生物相互作用研究...61	
3.1 双过氧钒化合物与吡啶衍生物的相互作用.....	61
3.2 双过氧钒化合物与皮考啉衍生物的相互作用.....	70
3.3 本章小结.....	79
参考文献.....	80
第四章 双过氧钒化合物的合成及其与其它小分子相互作用研究.....82	
4.1 草酸双过氧钒与吡啶的相互作用.....	82
4.2 草酸双过氧钒与精氨酸的相互作用.....	92
4.3 四种典型双过氧钒化合物的合成及其与咪唑的相互作用.....	101
4.4 双过氧钒化合物与 2-(2'-吡啶)-咪唑的相互作用及新化合物的合成.....	110
4.5 本章小结.....	122
参考文献.....	123

第五章 回顾与展望.....	128
5.1 本文总结.....	128
5.2 今后的研究方向.....	130
获奖和论文发表情况.....	132
致谢.....	134

厦门大学博士论文摘要库

CONTENTS

Abstract in Chinese.....	I
Abstract in English.....	II
Chapter 1 Preface.....	1
1.1 Aqueous Chemistry of Vanadate and its Bioeffect.....	1
1.2 Interactions between Peroxovanadates and Small Molecules.....	10
1.3 Main Bases of the Thesis.....	21
References.....	23
Chapter 2 Syntheses of Diperoxovanadates and their Interactions with Histidine-like Ligands.....	31
2.1 Syntheses and NMR Studies on the Interactions.....	31
2.2 Theory Studies on the Interactions.....	43
2.3 ESI-MS Studies and Theoretical Explanation on the Interactions	46
2.4 Conclusions.....	54
References.....	55
Chapter 3 NMR Studies on the Interactions between Diperoxovanadate and Pyridine-like or Picoline-like Ligands.....	61
3.1 Interactions between Diperoxovanadate and Pyridine-like Ligands.....	61
3.2 Interactions between Diperoxovanadate and Picoline-like Ligands.....	70
3.3 Conclusions.....	79
References.....	80
Chapter 4 Syntheses of Diperoxovanadates and Spectroscopic Studies on their Interactions with other Small Molecules.....	82
4.1 Interactions between Diperoxooxalatovanadate and Pyridine.....	82
4.2 Interactions between Diperoxooxalatovanadate and Arginine.....	92

4.3 Syntheses of Four Typical Diperoxovanadates and their Interactions with Imidazole.....	101
4.4 Interactions between Diperoxovanadate and 2-(2'-pyridyl)-imidazole and the Synthesis of New Diperoxovanadate	110
4.5 Conclusions.....	122
References.....	123
Chapter 5 Summary and Prospect.....	128
5.1 Summary.....	128
5.2 Prospect.....	130
Awards and Publication List.....	132
Acknowledgments.....	
...	134

作者姓名：于贤勇

论文题目：有机双过氧钒化合物的合成及其与小分子相互作用研究

作者简介：于贤勇，男，1975 年 8 月出生，2001 年 9 月师从于厦门大学陈忠、吴钦义教授，于 年 月获博士学位。

中 文 摘 要

在过去的 20 年里，双过氧钒化合物的合成及其与小分子的相互作用一直是化学和生物学的重点和热点之一。本文在合成并表征数种双过氧钒化合物的基础上，利用多核 (^1H 、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 和 ^{51}V)、多维 (^1H - ^1H COSY、 ^{13}C - ^1H COSY 和 DOSY) 和变温 NMR 等谱学手段，结合 ESI-MS 技术和理论计算，系统研究了相互作用前后体系中各物种的溶液结构，解释了一些实验现象，探讨了相互作用的模式和规律。主要结果总结如下：

一、在合成草酸双过氧钒的基础上，利用多种 NMR 谱学手段研究了双过氧钒化合物和组氨酸类化合物的相互作用，在溶液中观察到 His 和 Carns 等有机配体主要以其咪唑环上的 $\epsilon\text{-N}$ 与中心金属钒配位，这和从海洋生物 *Curvularia inaequalis* 分离出来的氯过氧化物酶(chloroperoxidase)的活性中心 His496 有着相同的配位方式。理论计算表明溶剂效应对该配位方式起着关键的作用。此外，利用 ESI-MS 技术结合理论计算，通过比较体系在溶液和气相中行为的异同，对气相中物种 $[\text{OV}(\text{O}_2)_2(\text{L})_2]^-$ (L 为配体) 可能的结构给予了解释，认为中心金属钒与溶液中一样还是 6 配位而不是 Conte 等人所说的 7 配位，第二个配体分子通过氢键与物种 $[\text{OV}(\text{O}_2)_2(\text{L})]^-$ 结合在一起。

二、在合成数种双过氧钒化合物的基础上，利用多种 NMR 技术结合 ESI-MS 等谱学方法系统研究了双过氧钒化合物和咪唑、吡啶、取代吡啶、精氨酸、皮考啉酯以及皮考啉酰胺等有机配体的相互作用，建立了一套适合研究过氧钒化合物与有机小分子相互作用的谱学方法。利用核磁共振扩散排序 (DOSY) 技术，实现了混合物中各组分在样品管中的“虚”分离，并利用谱图编辑技术得到混合物中各组分的化学位移

即结构信息。由于 DOSY 的使用避免了繁琐的分离，因此它是一种非常有应用前景的研究混合物的谱学方法。

三、在相互作用体系 $\text{NH}_4\text{VO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/2\text{-(2'-Py)-Imi}$ 中合成了一种新的双过氧钒化合物。经 NMR、IR、X-ray 衍射和元素分析等谱学方法或分析手段确定其组成 $\{\text{NH}_4\{\text{OV}(\text{O}_2)_2[2\text{-(2'-Py)-Imi}]\}\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}$ 和结构，它的 ^{51}V 化学位移在单核双过氧钒化合物中是最大的。目前已报道的双过氧钒化合物的晶体结构约有 10 个，本文所合成的为第一个具有不对称双氮双齿配体的双过氧钒化合物。

关键词：双过氧钒化合物；核磁共振；相互作用

Syntheses of Organic Diperoxovanadates and Interactions with Small Molecules

Yu Xianyong

ABSTRACT

In the past two decades, the interactions between peroxovanadates and organic ligands have attracted great interest in both chemistry and biology. In this work, multinuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N and ^{51}V), multidimensional (DOSY, ^1H - ^1H COSY, and ^{13}C - ^1H COSY), and variable temperature NMR, together with ESI-MS and theoretical calculations were utilized to study the above interaction systems. Through the combination of these methods, structures of all species in interaction systems were obtained and a better understanding of the experimental phenomena was achieved. These studies shed some light on the essence of the vanadium-contained enzyme such as chloroperoxidase. The main conclusions are summarized as follows:

1. NMR study on the interactions between diperoxovanadates and histidine-like ligands shows that histidine or carnosine coordinates to vanadate(V) by its ϵ -N, which is the same as His496 in the active site of chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*. Theoretical study indicates that solvation effect plays a key role in stabilizing the products. ESI-MS and theoretical calculations were also performed to explore the different behaviors of the species in the interaction systems in solution and gas phase. The species $[\text{OV}(\text{O}_2)_2(\text{L})_2]^-$ in gas phase, ever reported to be seven-coordinated, was found to be actually six-coordinated, the same as in solution. The second ligand links to the oxo or peroxy groups through hydrogen bonds.
2. NMR and ESI-MS techniques were used to study the interactions between diperoxovanadates and small organic molecules such as pyridine, imidazole, arginine, picoline ester, and picoline amide. A spectroscopic method was established to explore

this type of interactions. It is worth mentioning that DOSY can be used to analyze the chemical structures and components of mixtures without chemical separation. This makes it important for the investigation of complicated mixtures avoiding time-consuming separation and purification that may destroy the inspected system.

3. A new diperoxovanadate crystal $\text{NH}_4\{\text{OV}(\text{O}_2)_2[2\text{-(2'-pyridyl)-imidazole}]\}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ was synthesized. The crystal was obtained from the interaction system, $\text{NH}_4\text{VO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/2\text{-(2'-pyridyl)-imidazole}$, in aqueous solution under the physiological conditions, and the complex was characterized by solution NMR, IR, X-ray crystal diffraction and elementary analysis. The complex may be of great chemical interest because it is the first diperoxovanadate complex having an asymmetrical N,N' -chelating biheteroaromatic ligand. To the best of our knowledge, its ^{51}V chemical shift is at the highest field among this kind of complexes reported in the literature.

Keywords: diperoxovanadates; nuclear magnetic resonance; interactions

第一章 绪论

在周期表中，钒位于第 IV 周期第 VB 族，它先后被墨西哥矿物学家 Andres Mannel del Rio 和瑞典科学家 Swede Sefström 分别从铝矿石和铁矿石中发现，钒是多氧化态元素，各种氧化态的化合物都有美丽的颜色，故用传说中爱与美的女神 Vanadis 的名字命名为 Vanadium (V)^[1]。钒的原子量为 50.9，存在两种天然同位素：⁵⁰V（丰度 0.24 %）和 ⁵¹V（丰度 99.76 %）^[2]。

钒是个丰富多彩的元素，不仅表现在化学性质的复杂性上，也反映于生物效应的多样性上。钒有很强的配位能力，易与含 N、O 和 S 的化学基团配位形成种类繁多的化合物。钒化合物本身还可聚合形成多种聚合物。高价钒化合物作为一类重要的工业催化剂，可用来选择性地氧化碳氢化合物，已广泛应用于工业生产和化学合成中。此外，一些钒化合物还可作为高温超导新材料^[3, 4]。

自 1978 年 Cantley 等人发现钒酸根对 ATP 酶的抑制作用以来^[5]，人们对钒酸根具有抑制或促进磷酸根代谢酶的作用引起广泛的兴趣，其后 Dubyak 等人报道钒酸盐具有类胰岛素的作用，开创了研究钒激素样效应的新领域^[6, 7]。此外，人们还发现钒是海藻中卤素过氧化酶(haloperoxidase)^[8-11]和细菌中固氮酶^[12]的活性中心或辅基的必需组分。这些里程碑式的发现，使得人们对钒化合物生物效应的基础和应用研究激增：一方面不断加深对钒化合物生理药理作用本质的认识，另一方面又陆续发现钒化合物具有其它药用价值，如它在血糖代谢^[6, 7]、心血管^[13]、泌尿代谢^[14]、脂类代谢^[15]、抗肿瘤^[16]和抑郁症疾病^[17]等方面的生物活性也逐渐得到认识，目前学术界已逐渐公认钒是生命体的一种必需微量元素。因此，自八十年代以来钒化合物及其相关的钒化学已成为化学和生命科学领域的研究重点和热点之一^[18, 19]。

1.1 钒化合物的水溶液化学和生物效应

1.1.1 钒化合物的水溶液化学

(1) 钒的氧化还原性质

钒为第 VB 族的过渡元素，价电子为 $3d^3 4s^2$ ，故其价态可从 -3 变到 +5，它在水溶液中的存在形式与溶液是否为敞开体系、酸碱度、共存的配体和浓度等因素有关。在标准生理条件下 ($\text{pH} = 3-7$ 、有氧环境、水溶液和室温)，只有 +3、+4 和 +5 三种氧化态在动力学和热力学上可能存在，见图 1.1.1^[20]。在生理条件下 +3 价的 V(III) 很不稳定，可被空气中的 O_2 氧化成高价钒；+4 价的 V(IV) 相对于 V(V) 也较不稳定，但在含还原剂的溶液中（如含 NADH 的细胞内）或在强酸性溶液中（如 $\text{pH} < 3$ 时），可存在含 +4 价钒的物种，并通常以 VO^{2+} 的形式存在；而 +5 价的 V(V) 的存在形式主要是含氧酸根。

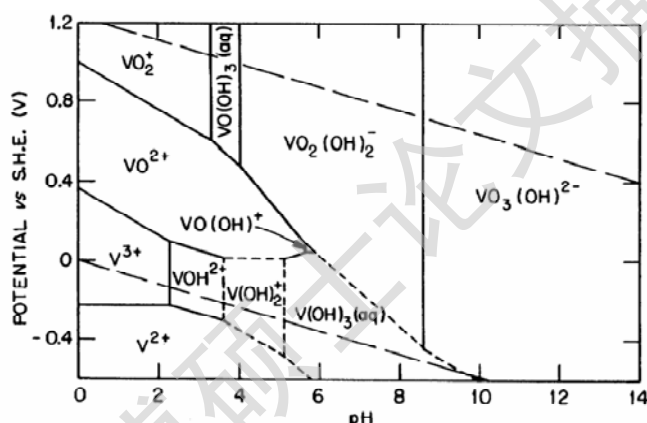


图 1.1.1 钒的氧化还原电势-pH 相关图（根据文献 20 重制）。

(2) 氧钒离子的配位化学性质

在溶液中 VO^{2+} 的配位能力很强，易与含 N、O 和 S 的配体形成稳定的配合物，存在四方锥、四方双锥和三角双锥等几何构型的物种，见图 1.1.2。它能够与含氮杂环、磷酸盐、去质子的巯基以及和核苷酸等配体结合。 VO^{2+} 与多肽中的羧基有强配位作用，与氨基弱配位。当巯基与羧基距离合适时（如半胱氨酸和谷胱甘肽），它们也可与之配位形成稳定的螯合物。一般地，肽链中包含许多可与 VO^{2+} 结合的部位，所以 VO^{2+} 与蛋白质生成的配合物相当稳定^[21]，结合常数在 10^7-10^9 L/mol 间^[22]。由于 V(IV) 有一个未成对电子而具有顺磁性，顺磁性

的氧钒离子可用对化学环境变化比较敏感的电子自旋共振谱 (ESR) 表征, 因此 VO^{2+} 可作为蛋白研究中有用的探针^[23]。

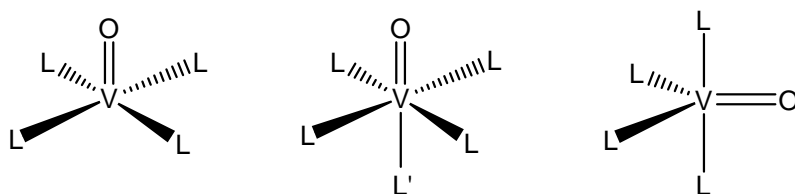


图 1.1.2 VO^{2+} 离子的配位方式。

(3) 钒酸根的溶液化学性质

+5 价的 V(V) 具有比其它价态的钒更为灵活的配位方式, 它能形成四面体、八面体、三角双锥和五角双锥等立体构型的物种, 因此 V(V) 的溶液化学性质也更为复杂。

一般地, V(V) 在水溶液中的存在形式通称为钒酸盐 (Vanadate)。当总钒浓度小于 0.1 mmol/L 时, 钒酸盐一般不发生聚合, 主要以单体钒酸盐 (V_1) 形式存在; 当总钒浓度超过 0.2 mmol/L 时, 单体钒酸盐易可逆地聚合成二聚体 (V_2)、环状四聚体 (V_4); 当总钒浓度超过 10 mmol/L 时, 则可进一步生成环状五聚体 (V_5), 见图 1.1.3。

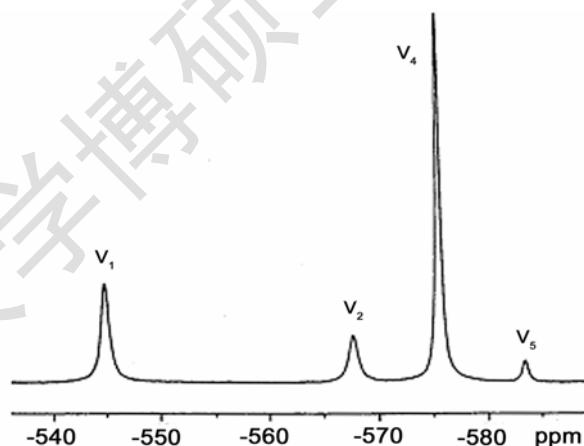


图 1.1.3 10 mmol/L 钒酸盐的 ^{51}V NMR 谱 (根据文献^[24]重制)。

五价单体钒酸盐固态时呈四面体结构 (V_1), 而在水溶液中则形成稳定且类似于磷酸盐 (phosphate) 的三角双锥结构 V_1^* 。随着 pH 值的变化, 五价单体钒酸盐存在不同的解离形式, 几个钒酸根之间也可通过成酐而聚合。当 pH = 3–6 时,

钒酸根的主要存在形式是十聚体 $V_{10}O_{28}^{6-}$ (简称为 V_{10})，当 $pH = 6-10$ 时，钒酸根的主要存在形式为二聚体(V_2)、环状四聚体(V_4 、 V_4' 和 V_4'')和环状五聚体(V_5)等，当 $pH > 10$ 时，则为阴离子单体(VO_4^{3-})，见图 1.1.4。

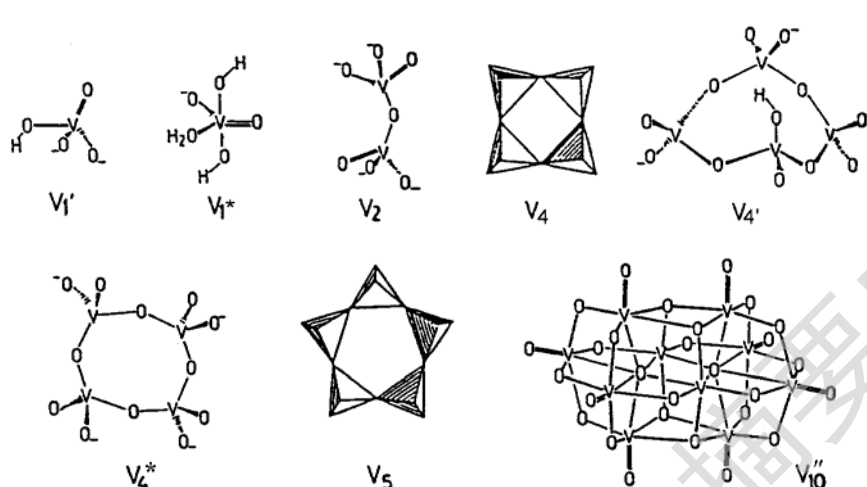


图 1.1.4 钒酸根单体、二聚体、四聚体、五聚体和十聚体的结构
(根据文献 24 重制)。

(4) 钒化合物的核磁共振谱

^{51}V 的自然丰度为 99.76%， $I = 7/2$ ， $\gamma = 7.0492 \times 10^7 \text{ rad s}^{-1} T^{-1}$ ，在溶液中具有快速的四级矩弛豫、较高的灵敏度和较低的 Q 值($-0.052 \times 10^{-28} \text{ m}^2$)，是个非常适合于核磁共振研究的核。多数生物体系中的金属钒化合物 (+5 价， d^0 态) 都是抗磁性的，可观察到 ^{51}V NMR 信号，而且钒核的化学位移范围较宽(-1500 — $+1500 \text{ ppm}$)，对周围化学环境的变化十分敏感，所以 ^{51}V NMR 是研究含钒化学体系或生物体系溶液结构的有力工具。根据物种 ^{51}V 化学位移大小同时结合 ^{13}C NMR 谱(中心金属钒参与配位后可引起配位点邻近碳的化学位移发生变化)可推导钒与配体的配位方式^[25-26]，从而得到含钒物种溶液结构和配位环境的直接信息。但由于钒核具有一定的 Q 值，在某些条件下(特别是在生物大分子体系中)有谱线加宽现象，这不利于图谱的归属。钒很强的配位能力使它形成种类繁多的化合物，因此文献中报道关于含钒化合物化学位移的数据也较多，而 Howarth 的“Vanadium-51 NMR”^[27]就是关于 ^{51}V NMR 的详细论述。

^{51}V NMR 的化学位移一般以 VOCl_3 为内标或外标参照(化学位移为 0 ppm), 也可用 $\text{pH} = 7.0$ 的 NH_4VO_3 溶液或 $\text{pH} \geq 12$ 的 Na_3VO_4 溶液为外标参照(化学位移分别为-573 和-541 ppm)。

1.1.2 糖尿病和具有生物活性的含钒化合物

糖尿病是一种非常古老的疾病, 两千多年前的《黄帝内经》中就有“消瘴”的记载和描述; 汉代著名医家张仲景也在《金匱要略》的消渴篇中, 对糖尿病“三多一少”的症状做了完整的记载。而现代医学发现它是由于体内胰岛素分泌不足或作用缺陷所致的一种以糖、脂肪和蛋白质等代谢紊乱为主要特征的常见内分泌疾病^[28] (糖尿病按是否依赖胰岛素分为两型, 即: 胰岛素依赖型, 简称 1 型; 非胰岛素依赖型, 简称 2 型, 2 型主要是由胰岛素抵抗和分泌缺陷引起, 占发病率的 90%以上), 成为发达国家中仅次于癌症、艾滋病和心血管疾病之后严重威胁人类健康的疾病。

现代医学研究表明胰岛素复杂的生物功能是通过它与具有磷酸酪氨酸激酶活性的膜受体结合, 进而激活体内一系列信号传导途径实现的。2 型糖尿病患者的血糖异常并不是因为体内胰岛素的绝对不足, 而主要是由于胰岛素对受体靶组织的敏感性降低, 导致胰岛素不能充分发挥作用。近年来胰岛素类和一些口服调节血糖药物的广泛使用, 使得糖尿病的药物治疗取得较大进展, 但它们也各自存在一些局限性: 胰岛素不能口服给药; 而口服的磺脲类和双胍类药物分别具有降低血糖和乳酸中毒的毒副作用。因此寻找新型高效低毒的口服降糖药是当前国内外糖尿病研究的重要方向之一。

八十年代以来, 不少学者发现许多金属钒化合物具有类胰岛素活性^[29-32], 如能像胰岛素一样促进血糖被肝脏和外周组织利用和促进肝糖原的合成, 在血糖调节等方面能起到类似胰岛素的作用, 口服给药实验也证明它对 1 型和 2 型糖尿病均有明显疗效。各国学者对血浆胰岛素水平、胰岛素受体功能和一些胰岛素作用后的受体效应进行深入的研究, 大量实验结果表明高血糖动物口服钒化合物后, 血糖浓度明显降低但血浆胰岛素水平未变, 这也同时表明钒化合物

的降血糖功效并不是通过刺激 β 细胞分泌胰岛素而发挥作用的^[33, 34]。另一方面, 有机钒化合物的出现降低了毒性、提高了作用效力, 使得钒化合物作为一种新型降糖药应用于临床成为可能。研究表明不论四价还是五价, 不论是简单离子还是稳定的化合物, 从最简单的钒酸钠和硫酸氧钒到各种含钒化合物(包括单核和多核化合物)都有一定的降糖作用^[34-45], 但是活性差别明显, 从这些化合物的结构中尚不能得出结构与活性的关系^[46]。

在具有类胰岛素作用的含钒化合物中, 有三类化合物受到较多的注意: 简单的钒酸盐、四价钒的螯合物和五价钒的过氧化物。最早发现的类胰岛素钒化合物是简单的钒酸盐, 如五价的 NaVO_3 和 NaVO_4 , 四价的 VOSO_4 等^[6, 7]。用目前通用 Streptozotocin (链尿佐霉素 STZ) 和 Biobreeding (BB) 糖尿病模型做动物实验, 结果显示这些含钒化合物都具有降血糖作用, 一些临床实验也给出肯定的结果, 但这些化合物在体内吸收度较差且毒副作用大, 因此人们转向合成其它活性强、易吸收、水溶性好、低毒性和稳定性好的含钒化合物。目前, 研究最多、最引起兴趣的此类化合物有: BMOV [Bis(matolato)oxovanadium(IV), $\text{VO}(\text{ma})_2$]^[47]、VPA [oxobis(picolinato)vanadium]、VO-MPA [Bis(methylpicolinato)-oxovanadium]^[48, 49]、VCME [Vanadylbis-(cysteine methyl ester)]^[50]、V-P [oxobis(pyrrolidine-N-carbodithioato) vanadium]^[51] 和 VO-SALEN [N, N'-Disalicylidineethylenediamine] oxovanadium^[52]等等, 见图 1.1.5。

过氧钒化合物^[53-54]是一类主要以钒酸盐[V(V)]和过氧化氢为原料合成并带有过氧键的含钒化合物, 中心金属钒上常带 1 个或 2 个过氧根, 即形成 Monoperoxo-和 Diperoxo-含钒物种(见图 1.1.6), 可用通式 $[\text{OV}(\text{O}_2)_{1-2}\text{L}]^n$ 表示, 其中心金属钒特别喜欢与含富电子的 N 和 O 等原子形成配键, 目前报道的双过氧钒化合物晶体约有 10 个。在合适条件下, 中心金属钒甚至可带 3 或 4 个过氧根。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库